

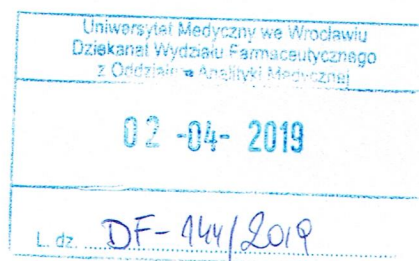
**UNIWERSYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU**
Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**
Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

Białystok, dn. 29 marca 2019 r.

dr hab. n. farm. Danuta Drozdowska
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym
dotycząca osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowo-badawczego i organizacyjnego
doktora nauk farmaceutycznych Marcina Mączyńskiego**

Oceny dokonano na zlecenie Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów oraz Dziekana Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przedmiotem postępowania jest wniosek zainteresowanego o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych z dnia 14.12.2018 r.

1. Dane biograficzne.

Dr Marcin Mączyński jest absolwentem Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, kierunek farmacja. W roku 1999, bezpośrednio po uzyskaniu dyplomu i tytułu zawodowego magistra farmacji rozpoczął pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracę doktorską pt. „Synteza i aktywność immunomodulująca nowych pochodnych izoksazolu” przygotował pod opieką prof. dr hab. Stanisława Rynga i obronił w roku 2007 na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu. Od roku 2007 jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, gdzie od 1.10.2018 pełni funkcję Kierownika.

Habilitant równolegle do rozwoju naukowego kontynuuje pracę w aptece jako farmaceuta. Prawo wykonywania zawodu farmaceuty Dolnośląska Izba Aptekarska przyznała dr Mączyńskiemu w roku 2001. Od tego czasu dr Mączyński jest aktywnym członkiem Dolnośląskiego Samorządu Aptekarskiego. W latach 2011-15 oraz 2015-19 pełnił rolę Delegata Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej na Zjazd Sprawozdawczo-Wyborczy Rejonu Wrocławskiego. Od roku 2015 jest członkiem Rady Aptekarskiej Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu, zaś od 2016 roku członkiem Zarządu Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.



W roku 2013 Kandydat uzyskał także dyplom i tytuł menedżera projektu badawczo-rozwojowego, kończąc podyplomowe studia w Wyższej Szkole Bankowej we Wrocławiu.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Głównym osiągnięciem naukowym Kandydata stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w myśl art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), uzyskanym po otrzymaniu stopnia doktora, jest monotematyczny cykl złożony z 6 publikacji (**H1-H5, H7**) i 1 patentu (**H6**) pod wspólnym tytułem „**Poszukiwanie nowych pochodnych izoksazolu o działaniu immunomodulującym**”. Prace te zostały opublikowane w latach 2014-2018 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ich sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi: **IF=12,593 (140 punktów MNiSW)**. W czterech pracach Habilitant jest pierwszym autorem, zaś w dwóch ostatnim, co jednoznacznie wskazuje na jego wiodącą rolę w przeprowadzonych badaniach. Dr Mączyński jest też pierwszym autorem patentu. Dokumentacja przewodu habilitacyjnego zawiera wymaganą liczbę oświadczeń współautorów określoną w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018 r. (Dz. U. z 2018, poz. 261, § 12, ust. 3).

Głównym celem badań Habilitanta było zaprojektowanie, otrzymanie i charakterystyka działania immunomodulującego serii nowych, oryginalnych związków, zawierających w strukturze pierścieni izoksazolu.

Tematyka osiągnięcia naukowego dr Mączyńskiego dotyczy istotnego zagadnienia, jakim jest terapia chorób immunologicznych. Z powodu wzrastania częstości występowania schorzeń wywołanych zaburzeniami układu immunologicznego konieczne jest prowadzenie intensywnych badań, mających na celu poszukiwanie nowych leków immunomodulujących. Przedstawione przez Habilitanta osiągnięcie stanowi znaczący wkład w tę tematykę, gdyż leki immunosupresyjne najczęściej stosowane posiadają wiele działań niepożądanych, .

Dr Mączyński założył, że w aktywności immunomodulującej pochodnych izoksazolu, właśnie pierścieni aromatyczny odgrywa kluczową rolę, co potwierdził syntetyzując nowe związki i badając je w teście aktywności immunologicznej (**H1**). Wszystkie pochodne wykazały zależną od dawki silną aktywność immunosupresyjną oraz przeciwzapalną. Zależność tę badano też metodą kwantowo-mechaniczną, potwierdzając korelację pomiędzy rosnącą aktywnością immunologiczną nowych pochodnych, a sumą ładunków atomowych w pierścieniu, czyli wskazując na farmakoforową rolę pierścienia izoksazolu. Dalsze modyfikacje struktur pochodnych izoksazolu polegały na wprowadzaniu fragmentów benzylamidowych do cząsteczki, co poprzez obecność mostka metylenowego skutkowało odsunięciem grupy aromatycznej od grupy amidowej w pozycji 4 izoksazolu i umożliwienia lepszego dopasowania do miejsca wiążącego poprzez możliwość rotacji (**H2**). Z przeprowadzonego badania zależności struktura-aktywność, potwierdzających wyniki testów immunologicznych wynikało, że obecność ugrupowania 4-metylobenzylowego determinuje aktywność przeciwzapalną i antyproliferacyjną, przy braku toksyczności wobec jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC). Wymiernym efektem tych badań jest uzyskany przez Habilitanta patent dotyczący struktury

**UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku**

Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**

Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

i aktywności biologicznej 5-amino-3-metylo-N-(4-metylobenzylo)izoksazolo-4-karboksamidu) (**H6**). Związek ten jest reprezentantem pochodnych będących supresorami i stymulatorami odpowiedzi immunologicznej.

Dalsze modyfikacje struktury prowadziły do uzyskania mono i bicyklicznych pochodnych zsyntezowanych wcześniej związków benzylamidowych (**H3**). Na uznanie zasługuje trud optymalizacji warunków syntezy i otrzymanie licznej grupy pochodnych izoksazolu. Badanie najaktywniejszych związków wykonano *in vitro* w modelach ludzkich oraz *in vivo* w modelach mysich, co pozwoliło dookreślić prawdopodobny mechanizm działania tych związków. Powstanie układu bicyklicznego nie wpłynęło korzystnie na aktywność biologiczną. Jedna z monocyklicznych pochodnych wykazała interesującą zmianę właściwości - z immunostymulującej na immunosupresyjną i przeciwzapalną - aktywność tej pochodnej w hamowaniu nadwrażliwości typu kontaktowego na oksazonol była porównywalna do preparatu Protopic w dawce 0,1% jako maść przeciwzapalna, z całkowitym brakiem toksyczności. Dwa najbardziej aktywne tiosemikarbazyny kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksylowego zostały wybrane przez Habilitanta, aby określić *in vitro* ich immunomodulujące właściwości (**H4**). Interesujące wydaje się mocniejsze działanie immunostymulujące jednej z wybranych pochodnych wobec myszy starszych, gdyż właściwości te mogą mieć znaczenie terapeutyczne u pacjentów w podeszłym wieku poprzez wzmacnianie humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki badań dr Mączyński zsyntezował kolejną serię N¹-podstawionych iminowych pochodnych izoksazolu, uzyskując związki charakteryzujące się zależną od dawki zdolnością hamowania proliferacji jednojądrzastych ludzkich komórek krwi obwodowej (PBMC) indukowanej fitohemaglutyniną (PHA). Najaktywniejszy z badanych związków prezentował w określonych stężeniach działanie silniejsze od referencyjnego leku Leflunomidu, mając prawdopodobnie wpływ na inicjację szlaku proapoptycznego związanego z aktywacją przez kaspazę 8 - czynnika transkrypcyjnego NF-κB i Fas (**H5**).

Studium literaturowe systematyzujące aktualną wiedzę o pochodnych izoksazolu, prezentujące także badania Habilitanta (**H7**), stanowi znaczący wkład w popularyzację zagadnienia. Przedstawiony przegląd literatury potwierdza ważność tematu badawczego i niewątpliwie poszerza stan wiedzy światowej w zakresie syntezy i aktywności nowych leków immunomodulujących w grupie pochodnych izoksazolu.

Habilitant osiągnął założone cele. Na drodze syntezy otrzymał wiele nowych związków, potwierdził ich czystość i strukturę, zbadał cytotoksyczność i aktywność immunologiczną. Podsumowując znaczenie osiągnięcia naukowego dr Mączyńskiego można jednoznacznie stwierdzić indywidualny, nowatorski wkład Habilitanta w rozwój współczesnych metod syntezy i analizy potencjalnych środków leczniczych, jak też w dziedzinę farmakoterapii chorób immunologicznych. Temat badawczy zawiera znaczący potencjał aplikacyjny i ważny wymiar społeczny. Publikacje i patent składające się na osiągnięcie naukowe powstawały we współpracy z różnymi zespołami badawczymi, co wskazuje na umiejętności prowadzenia kooperacji naukowej oraz potwierdzają interdyscyplinarność badań.



3. Ocena dorobku naukowego niewchodzącego w zakres osiągnięcia naukowego

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego wskazuje, że całkowity wskaźnik impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR) opublikowanych przez Habilitanta prac wynosi **30,124 (396 pkt MNiSW)**, liczba cytowań według bazy Web of Science to 158, a współczynnik Hirscha wynosi 8.

Całkowity dorobek naukowy dr Mączyńskiego obejmuje 25 publikacji pełnotekstowych, z czego 6 powstało przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora (**IF=3.725, pkt MNiSW=45 i 6** za rozdział w monografii), a 19 o współczynniku oddziaływania IF równym **26.399**, z czego należy wyliczyć 6 prac stanowiących osiągnięcie naukowe. Powyższe dane wskazują na znaczący rozwój naukowy Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora. Jest On pierwszym lub drugim autorem w 9 pracach, a w 2 ostatnim, co potwierdza znaczący udział Habilitanta w opublikowanych badaniach. Liczba cytowań prac dr Mączyńskiego wynosi **154 (74 bez autocytowań)**, a indeks Hirscha **8**, co wskazuje, iż tematyka badawcza Habilitanta znajduje się w szerokim kręgu zainteresowania społeczności naukowej.

Podstawowa tematyka badawcza dr Mączyńskiego od początkowych lat pracy dotyczyła syntezy małowcząsteczkowych pochodnych izoksazolu i izotiazolu o potencjalnej aktywności biologicznej. Celem było uzyskanie pochodnych aktywnych wobec układu immunologicznego nie wykazując przy tym działania toksycznego. Podkreślić należy wczesne nawiązanie przez Habilitanta współpracy naukowej z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu oraz Wydziałem Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Habilitant będąc członkiem interdyscyplinarnego zespołu badawczego zdobywał doświadczenie w syntezie nowych pochodnych izoksazolu, w optymalizacji metod syntezy oraz potwierdzania czystości i tożsamości związków. Szczegółowe i selektywne badania farmakologiczne wskazały zależność struktura - aktywność oraz potwierdziły wartość terapeutyczną nowo otrzymanych związków. Praca doktorska była podsumowaniem prowadzonych badań.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych zainteresowania Habilitanta uległy rozszerzeniu. Poza główną tematyką zawartą w opisie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego dr Mączyński kontynuował tematykę dotyczącą syntezy pochodnych izoksazolu i izotiazolu, jak też 1,3-oksazolu. Ocena aktywności biologicznej zakładała też poszukiwanie nowych celów terapeutycznych. Kolejną grupę pochodnych oceniano pod względem ich aktywności przeciwprątkowej, obserwując podobieństwo strukturalne do leku przeciwgruźliczego Isoniazydu. Wykonano też ocenę aktywności przeciwnowotworowej nowych pochodnych hydrazynowych, będących podstawą do otwarcia przewodu doktorskiego, w którym dr Mączyński jest promotorem pomocniczym. Jedną z otrzymanych pochodnych izoksazolu o aktywności immunomodulującej i przeciwzapalnej oraz sposób jej wytwarzania była przedmiotem kolejnego zgłoszenia patentowego.

Prace badawcze Habilitanta prowadzone były w ramach realizacji 4 grantów uczelnianych, gdzie w 3 był kierownikiem grantu. Dr Mączyński był też wykonawcą w jednym projekcie finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz w jednym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki. To doświadczenie dobrze rokuje

**UNIwersYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU**

Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**

Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

dla przyszłej działalności naukowej Habilitanta, jako samodzielnego pracownika naukowego realizującego badania w zespołach interdyscyplinarnych.

4. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Niezależnie od osiągnięć naukowych, dr Mączyński jako pracownik naukowo-dydaktyczny od początku pracy zawodowej wykazuje dużą aktywność w działalności dydaktycznej Katedry i Zakładu Chemii Organicznej oraz Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W tym czasie prowadził ćwiczenia i wykłady z chemii organicznej oraz brał udział w przygotowaniu skryptu dla studentów farmacji nt. preparatyki organicznej. Habilitant legitymuje się wieloletnim doświadczeniem w prowadzeniu studentów wykonujących prace magisterskie oraz pomocą w przygotowywaniu prac doktorskich, obecnie także jako promotor pomocniczy. Potwierdzeniem jakości działalności dydaktycznej jest uhonorowanie dr Mączyńskiego Dyplomem za zajęcia I miejsca w kategorii Asystent w plebiscycie „Mój wymarzony ... 2015 roku”. Swoje doświadczenie naukowo-dydaktyczne i zawodowe Habilitant wykorzystuje w pracy ze studentami, np. pełniąc rolę opiekuna studentów podczas 6-cio miesięcznej praktyki w aptekach.

Imponujące jest zaangażowanie Habilitanta w pracę organizacyjną na rzecz Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i członkostwo w licznych gremiach uczelnianych. Zaangażowanie to dr Mączyński łączy z pracami w strukturach Dolnośląskiego Samorządu Aptekarskiego.

Habilitant aktywnie uczestniczy w wydarzeniach popularyzujących naukę. Za swoją pracę naukowo-badawczą, dydaktyczną i organizacyjną rzecz Wydziału i środowiska naukowego zostały mu przyznane liczne nagrody JM Rektora UMW, a także Brązowy Krzyż Zasługi.

5. Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione do oceny materiały jednoznacznie wskazują, że Habilitant spełnia wymogi formalne Ustawy o stopniach naukowych i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa wyższego (Dz. U. z 2011 r., nr 196, poz. 1165).

Dr Mączyński wykazał się dorobkiem naukowym, który cechuje systematyczny wzrost, umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia projektów naukowych, zdolnością do współpracy i tworzenia interdyscyplinarnych zespołów badawczych oraz pozyskiwania środków na badania naukowe. Swoimi osiągnięciami potwierdził, że jest w pełni przygotowany do roli samodzielnego pracownika naukowego. Posiada również znaczące dokonania dydaktyczne i organizacyjne.

W związku z powyższym wnoszę o Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o nadanie panu dr Marcinowi Mączyńskiemu stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Zakład Chemii Organicznej UMB

Danuta Drozdowska
dr hab. Danuta Drozdowska